Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen.
Vorstand: Professor Dr. A. Dietrich.

Über Veränderungen an den Hirngefäßen bei Sepsis Lenta

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRICH SCHÄFER
aus Reutlingen

1937

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die schleichende Sepsis (Sepsis lenta) ist, wie Dietrich auf dem Kongreß für innere Medizin 1925 in Wiesbaden ausführte, eine Krankheitsform, die nicht in erster Linie durch besondere Eigenschaften der jeweiligen Erreger oder durch die besondere Lage des Ausgangsherdes bedingt ist, sondern aus einer bestimmten Reaktionslage des infizierten Körpers heraus entsteht. Die Infektion trifft hier auf ein durch vorausgegangene Umstimmung (Sensibilisierung) leistungsfähigeres Retikuloendothel, beziehungsweise auf einen leistungsfähigeren endothelialen Apparat. Diese erhöhte Leistungsfähigkeit zeigt sich vor allem in der Ausdehnung „zellulärer makrophagozytärer Leistungen" (Siegmund) auf sonst nicht oder wenig resorptiv tätige Zellen, so daß schließlich das gesamte aktive Mesenchym an der Beseitigung der Keime und ihrer Stoffwechselprodukte teilnimmt.

Die im Verlauf der schleichenden Sepsis in den verschiedenen Organen auftretenden Krankheitsherde sind nicht immer mechanisch (embolisch) zustande gekommen, sondern können Orte einer weniger erfolgreichen Keimverarbeitung darstellen. Es ist einem fortgeschrittenen Herd natürlich nicht anzusehen, wie er entstanden ist, aber aus einer großen Anzahl solcher Herde in verschiedenen Entwicklungsstufen kann man schon mit einiger Sicherheit erkennen, ob sie reaktiv — also im Verlauf der endothelialen Keimabwehr — oder embolisch entstanden sind. Solche reaktive Herderkrankungen wurden in den verschiedensten Organen näher beschrieben. Wiederholt wurde auch auf ihr Vorkommen im Gehirn hingewiesen. Trotzdem finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten über nicht embolische Miterkrankung des Zentralnervensystems im Verlaufe einer schleichenden Sepsis. Diese vorhandene Lücke etwas auszufüllen, soll der Zweck der vorliegenden Arbeit sein. Es wurden Teile der Gehirne zweier an schleichender Sepsis gestorbener Männer untersucht. Dabei sollte festgestellt werden, ob sich überhaupt Krankheitsherde finden, und wenn dies der Fall ist, wie sie entstanden sind. Aus der Erwägung heraus, daß hier nur kleine, beginnende Herde symptomlos bleiben

können, wurden Fälle bearbeitet, die klinisch keine Zeichen einer Miterkrankung des Gehirns boten. Es war somit zu erwarten, daß sich bei einer Beteiligung der Hirngefäße noch frische Herde finden.

Fälle.

1. E. K. 33 Jahre alt. Am 23. Febr. 1934 in die Klinik aufgenommen und am 3. Juni 1934 dort gestorben.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Bis 1924 Reichswehrsoldat. Damals trat im Anschluß an eine Erkältung eine Nierenentzündung und ein Herzfehler auf, welche seine Entlassung zur Folge hatten.

Jetzt seit vier Wochen krank: Husten, Schnupfen und Frieren, dabei ausgesprochenes Krankheitsgefühl und zeitweise hohe Temperaturen.

In der Familie nichts Besonderes.

Aufnahmebefund am 23. Febr. 1934: Abgemagerter Mann, blasse Haut, keine Cyanose, keine Oedeme. Nervensystem o. B. Die Zunge ist belegt, der Rachen ist etwas gerötet. Sonst Kopf o. B.

Thorax schmal, normale Atemexkursionen. Die Perkussion und Auskultation ergab nichts Krankhaftes. Herz: Spitzenstoß deutlich hebend und in und etwas außerhalb der Mamillarlinie. Töne laut, diastolisches und systolisches Geräusch über allen Ostien. Aktion regelmäßig. Puls o. B.

Abdomen: Milz perkutorisch etwas vergrößert, sonst alles o. B.

Aus dem Blut konnten Steaphylokokken gezüchtet werden!

Diagnose: Endokarditis, Staphylokokkensepsis.

Verlauf: Obwohl therapeutisch alles unternommen wurde, ging es dem Kranken immer schlechter. Drei Bluttransfusionen und reichliche Serumgaben waren so erfolglos wie die Behandlung mit Staphyloyatren. Die chemischen Mittel (Ung. Credé, Cylotropin, Argoflavin und Atophanyl) brachten auch keine Besserung. 19. Mai 34. Die Milz wird fühlbar und schmerzt zeitweise heftig (Verdacht auf Milzinfarkte), im Urin erscheinen rote Blutkörperchen. Die Eiweißreaktionen werden positiv. Unter dauernd hohem Fieber tritt über der linken Lunge eine durch Transsudation hervorgerufene Dämpfung auf.

3. Juni 34. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich zusehends. Im Bereich der linken Arteria dors. ped. rötete sich die Haut und traten Schmerzen auf. Heute erfolgte unter Abfallen der Temperatur der Tod an Herz- und Kreislaufschwäche.

Klinische Diagnose: Staphylokokkensepsis, Endokarditis, Milzinfarkte, Verdacht auf embolische Herdnephritis. Embolie der Art. dors. ped. sin.

Sektionsbefund: (Oberarzt Dr. Schmidt): „Sepsis lenta: ulzerös-polypöse recidivierende Endokarditis. Abszeß im linken hinteren Papillarmuskel. Großer, eitrig erweichter Milzinfarkt, infektiöse Schwellung der nicht infarzierten Milzteile. Niereninfarkt, doppelseitige Nephritis. Embolie der linken Art. dors. ped. Hirnschwellung mit vereinzelten kleinen Hirnblutungen."

Die histologische Untersuchung ergab eine ausgedehnte hämorrhagische Nephritis. In der Leber fanden sich kleine Nekrosen mit Leukozytenansammlungen am Rand. Das Knochenmark war von richtiger Beschaffenheit. Die Lymphknoten zeigten verbreiterte Sinus mit Ablösung von Sinuszellen, die zum Teil Hämosiderin enthielten. Das lymphatische Gewebe war ohne Besonderheiten.

Mikroskopischer Hirnbefund.

Vom Gehirn wurden Stücke aus der Rinde mit Teilen des Markes und aus den Stammganglien mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämotaxylin-Eosin, mit Kresylviolett und nach van Gison gefärbt.

In jedem Gesichtsfeld fanden sich zahlreiche hyaline Thromben in den kleinen Gefäßen. Diese hyalinen Massen enthielten manchmal schlecht erhaltene Leukozyten. Hin und wieder sah man auch ein Gefäß, das von dicht liegenden Leukozyten ausgestopft war. Die Endothelzellen waren fast durchweg geschwollen, ihre großen blassen Kerne ragten oft weit ins Gefäßlumen vor oder waren in Ablösung begriffen. Viele Gefäße waren von dichten Zellmänteln aus Lymphoidzellen umgeben, die den Virchow-Robinschen Raum förmlich ausmauerten. Sie traten jedoch nur an einzelnen Stellen ins nervöse Gewebe über. Dann waren an den Gefäßwänden schwere Schädigungen (Wandnekrosen mit Leukozytenansammlungen) festzustellen. Meist erfüllten die Infiltrate nur den Virchow-Robinschen Raum, während die übrige Gefäßwand nicht verändert war und im Gefäß rote Blutkörperchen waren. Zwischen den Lymphoidzellen lagen in wechselnder Zahl Adventitiazellen mit großen, ovalen, blaßen Kernen. Stets waren auch einzelne Leukozyten zu finden. An den Stellen, wo die Gefäßwand verändert war, erschienen sie zahlreicher und verdrängten manchmal alle anderen Zellelemente, durchbrachen die Intima piae, drangen ins nervöse Gewebe vor und bildeten kleine Abszesse mit mehr oder weniger deutlichen Einschmelzungen. Diese Abszesse sind immer scharf begrenzt. Das Gefäß, von dem sie ausgingen, ist entweder völlig, das heißt bis auf eine hyaline Masse, zerstört, oder es sind noch einzelne Wandzellen zu erkennen (Abb. 5). Gelegentlich ist die Wandschädigung nur eng umschrieben, so daß das Gefäß nicht zerstört und die Lichtung noch erhalten ist (Abb. 4). Dann geht

von der schadhaften Stelle die Zellinfiltration aus, so daß das Gefäß nicht in der Mitte des Herdes oder Abszesses liegt, wie in den meisten Fällen, sondern am Rande. Sucht man die Präparate ab, so findet man Wandveränderungen, die noch zu keiner Leukozyteninfiltration geführt haben. Man sieht nur eine umschriebene Endothelvermehrung; die gewucherten Endothelien bilden dann gelegentlich eine riesenzellartige Gefäßausfüllung. Dadurch, daß die Adventitiazellen sich ebenfalls vermehren, bildet sich ein kleines Zellknötchen. Das umgebende nervöse Gewebe ist um solche Knötchen gewöhnlich aufgelockert und von mehr oder weniger dichten Gliazellen durchsetzt, die sich manchmal hinter der aufgelockerten Zone wallartig zusammenlegen. Diese Knötchen werden nur selten ohne Leukozytendurchsetzung gefunden, die gewöhnlich so dicht ist, daß alles verdeckt wird.

Im Mark und besonders im Streifenhügel sind die Gefäße zum Teil prall gefüllt. Größere Blutungen konnten nicht gefunden werden, dagegen sah man oft kleine Blutaustritte in die Adventitia, die aber nie die gliöse Grenzmembran durchbrachen. An den kleinen Gefäßen und Kapillaren fanden sich, etwa gleichmäßig über die untersuchten Präparate verteilt, meist einzelliegende blutpigmenthaltige Adventitiazellen. Das Pigment war nie frei im Gewebe, stets lag es in den großen protoplasmareichen Makrophagen.

Die Gefäße der Hirnhäute und der Plexus chorioidei ließen außer einer manchmal auffälligen Randstellung der Leukozyten nichts erkennen, was für eine Schädigung sprechen würde.

Im nervösen Gewebe konnten keine groben Blutungen oder Erweichungsherde gefunden werden. Ebensowenig zeigten sich Aneurysmen.

2. R. B. 25 Jahre alt. Am 26. März 1936 in die Klinik aufgenommen und am 4. Juli 1936 dort gestorben.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Als Kind bekam er im Anschluß an Scharlach eine Nierenentzündung, die angeblich ausheilte. Bis zur Tonsillektomie, die 1929 erfolgte, erkrankte er häufig an Halsentzündungen und an Rheumatismus. 1930 Appendektomie. 1935 erkältete er sich im November beim Dienst und bekam einen Hexenschuß. Vor Weihnachten erkrankte er an Grippe mit Fieber, Kopfschmerzen und einer Stomatitis. Von dieser Grippe hat er sich nicht mehr richtig erholt, fühlt sich seitdem müde, leidet an Kopfschmerzen und hat keinen Appetit. Im Februar 1936 sind sein Gesicht und seine Füße angeschwollen

Diese Oedeme gingen auf entsprechende ärztliche Behandlung wieder weg. Er fühlte sich dann ganz wohl, bis gegen März heftige Schmerzen im linken Oberschenkel, im linken Oberbauch und im linken Schultergelenk auftraten, die trotz Behandlung nicht besser werden wollte.

Aufnahmebefund am 26. März 1936.

Schlecht aussehender Mann. Im Gesicht sehr blaß. Um die Augen deutliche Oedeme. Sonst keine Schwellungen, keine Cyanose, keine Dyspnoe.

Kopf: Tonsillektomienarben, sonst alles o. B.

Brust: Lungen o. B.

Herz in normalen Grenzen. Töne rein, Schlagfolge regelmäßig, etwas rasch.

Bauch: Leber und Milz nicht vergrößert.

Temperatur 38 Grad.

Aus dem Blut konnten grün wachsende Streptokokken gezüchtet werden.

Verlauf: Neben Prontosil, Argochrom und Solganal erhielt der Kranke Normalserum und mehrere Transfusionen von vacciniertem Blut. Trotzdem ging es ihm zunehmend schlechter. Im Urin wird die Eiweißreaktion positiv, im Sediment erscheinen massenhaft rote Blutkörperchen. Die Blutarmut nimmt ständig zu. Am Herzen treten stärker werdende Geräusche auf. Die Harnausscheidung wird immer mangelhafter, es bilden sich ausgedehnte Oedeme. Allmählich stellt sich die große Atmung ein. Am 4. Juli erfolgt dann der Tod unter den Zeichen einer Harnvergiftung.

Klinische Diagnose: Endokarditis lenta, Urämie.

Sektionsbefund (Prof. Dr. Dietrich): „Ulzerös-polypöse Endokarditis der Aortenklappen. Todesursache Sepsis. Hochgradige septische Milzschwellung mit vereitertem Infarkt. Schwellung und Oedem mit Blutstauung der Leber. Ausgedehnte, fast diffuse Herdnephritis mit starker Schwellung der Nieren. Lungenödem. Allgemeine Anämie. Oedeme der Beine. Die Hirnhäute waren glatt, die Gefäße zart. Auf dem Durchschnitt waren keine Blutungen oder Erweichungsherde zu sehen."

Es wurden Stücke aus der Rinde, den Stammganglien und der Vierhügelgegend in Formol fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Kresylviolett und nach van Gison gefärbt.

Mikroskopischer Hirnbefund.

In den Stammganglien und in der Gegend um den Aquädukt sind zahlreiche kleine Gefäße hyalin thrombosiert. Die Endothelien sind teilweise geschwollen und vermehrt, häufig zeigen sie aber keine Veränderungen. Gelegentlich finden sich auch reine Leukozytenpfröpfe in einzelnen Gefäßen. Die rundzelligen Adventitiainfiltrate treten nicht sehr in Erscheinung, doch finden sie sich hier mehr als in der Rinde. Immer liegen sie im

Virchow-Robinschen Raum und greifen nie auf das Nervengewebe über. Neben diesen Lymphoidzellinfiltraten zeigen die Gefäße meist keine Veränderungen der Endothelien oder Wandschäden. Häufig, zahlreicher als im ersten Falle, sind hier die blutpigmenthaltigen Adventitiazellen. Es sind aber nirgends größere Blutungen zu finden, nur hier und da liegen einzelne Blutkörperchen außerhalb eines Gefäßes. Neben Kunstprodukten, bei denen die Blutzellen aus dem Gefäß hinausgewischt wurden und im umgebenden Gewebe zu liegen kamen, sind sichere intra vitam zustande gekommene Blutungen nachzuweisen. Das sind besonders die Stellen, wo in der Adventitia eines hyalin verstopften Gefäßes einzelne rote Blutkörperchen liegen, denn hier muß das Blut ausgetreten sein, ehe es zur hyalinen Thrombose kam.

Besonders ins Auge fallen die zahlreichen — in jedem Präparat der Stammganglien und der Vierhügelgegend sind einige zu finden — Zellknötchen. Sie liegen fast immer um ein kleines Gefäß, das entweder hyalin thrombosiert oder durch Endothelproliferationen verstopft ist. Diese Endothelproliferationen zeigen gelegentlich riesenzellartige Bilder mit mehr oder weniger verklumpten Kernen (Abb. 1—3). Zu diesen Endothelproliferationen kommen dann noch Reaktionen der übrigen Gefäßwandzellen, so daß sich kleine Knötchen an der Stelle des Gefäßes bilden, die aus endothelartigen Zellen und Lymphoidzellen bestehen, die mehr oder weniger dicht um das Gefäß herumliegen und sich ohne scharfe Grenze ins nervöse Gewebe verlieren. Den größeren Knötchen sind polymorphkernige Blutzellen beigemischt, die manchmal ganz in den Vordergrund treten. So entstehen die verschiedensten Bilder: einmal nur vermehrte, ein riesenzellartiges Gebilde darstellende Endothelzellen, dann ein lockerer Zellkranz um ein hyalinverstopftes Gefäß, dann wieder ein dichtes Lymphoidzellknötchen mit einzelnen polymorphkernigen und schließlich kleine Abszeßchen, die außer wenigen endothelartigen Kernen und einzelnen Lymphoidzellen nichts mehr von den ursprünglichen Gewebselementen erkennen lassen.

Im Streifenhügel ist ein kleiner, frischer Erweichungsherd. Die durch ihn hindurchziehenden Gefäße sind alle bluthaltig. Ihre Adventitia ist dicht mit Rundzellen ausgestopft. Auch hier grenzen sich diese Gefäßwandinfiltrate scharf gegen die Um-

gebung ab. Das thrombosierte Gefäß, das den Erweichungsherd verursachte, konnte nicht dargestellt werden. Der Herd war von unzähligen Körnchenzellen durchsetzt, die Ganglienzellen bis auf wenige weitgehend zerfallen. Eine Einwanderung irgendwelcher Blutelemente hat nicht stattgefunden.

Aneurysmen waren auch in diesem Fall keine zu finden. Die Hirnhäute waren, soweit sie untersucht wurden, völlig unverändert. Die Gefäße der Pia und der Plexus chorioidei zeigten ebenfalls keinen krankhaften Befund.

Beurteilung.

Bei der Beurteilung der beschriebenen histologischen Bilder ist zu berücksichtigen, daß sie nicht nur aus der Wechselwirkung zwischen Bakterien und ihren Stoffwechselprodukten und dem infizierten Körper entstanden sein könnten, sondern daß die zahlreichen therapeutischen Maßnahmen — chemische Mittel, Serumgaben und Bluttransfusionen — ebenfalls neue und vermehrte Anforderungen an das aktive Mesenchym stellten oder es wenigstens in einer Weise, fördernd oder hemmend, beeinflußten. Es ist natürlich im histologischen Bild nicht zu erkennen, was Bakterienwirkungen und was Folgen der Therapie sind, beziehungsweise, inwieweit die therapeutischen Maßnahmen die Reaktionslage des infizierten Körpers beeinflußt haben. Was wir sehen, ist eben das Ergebnis eines monatelangen Kampfes zwischen Bakterien und Körper, wobei letzterem durch ärztliche Maßnahmen immer wieder zu helfen versucht wurde.

Zuerst sei kurz zur Frage der Erreger der Sepsis lenta Stellung genommen. Schottmüller und mit ihm eine große Zahl von Klinikern und Bakteriologen sehen den Streptokokkus viridans als den ausschließlichen Erreger der schleichenden Sepsis an. Sie verlangen demnach für die Diagnose einer Lenta sepsis den Nachweis des Streptokokkus viridans. Demgegenüber stehen zahlreiche Fälle klinisch einwandfreier Sepsis lenta, deren Erreger andere Bakterien — hämolytische Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken u. a. — waren. Es wurden deshalb die Bedeutung des Streptokokkus viridans für die schleichende Sepsis immer wieder in Frage gestellt, bis dann Siegmund auf

Grund seiner zahlreichen Untersuchungen zu der Ueberzeugung kam, daß der Streptokokkus viridans nur eine unter dem Einfluß des sensibilisierten Mesenchyms des infizierten Körpers zustande gekommene Anpassungsform ist. Damit war der Schwerpunkt auf den infizierten Körper und nicht mehr auf den Erreger gerichtet. So sieht Siegmund in der Sepsis lenta nur die Auswirkung einer besonderen Reaktionslage im Verlauf der Allgemeininfektion, nicht aber die Wirkung bestimmter Erreger. Damit ist ohne weiteres die Tatsache der zahlreichen Lentafälle, deren Erreger nicht der Viridans war, erklärbar. Sepsis lenta ist, was auch Geßler und Stahl betonten, ein klinisches Krankheitsbild, das auf keiner spezifischen Infektion beruht, sondern in einer erhöhten Empfindlichkeit des Endothels als Ausdruck einer erhöhten Resistenz. Damit soll natürlich nicht gesagt werden, daß der Nachweis des jeweiligen Erregers unnötig sei, im Gegenteil, für die Therapie ist das Bekanntsein des Erregers von Wichtigkeit, ich denke hier an die immer wieder empfohlenen Autovaccinierungen; aber er ist nicht notwendig zur Diagnosestellung und ist unwesentlich für den Pathologen.

Siegmund und Dietrich wiesen wiederholt darauf hin, daß bei der Sepsis lenta bzw. überhaupt bei Allgemeininfektionen die Gefäßwandzellen des Zentralnervensystems in gleicher Weise reagieren wie in anderen Organen, daß es auch hier zu den „Bildern der endothelialen Reizung und ihren Folgen“ (Siegmund) kommt. Trotzdem finden sich in der Literatur wenige Arbeiten über Encephalitiden bei schleichender Sepsis. Allerdings war es schon lange, ehe Schottmüller das Krankheitsbild der Sepsis lenta aufstellte, bekannt, daß bei Endokarditis nicht selten eine Encephalitis auftreten kann. Doch begnügte man sich mit einer mechanischen Erklärung und sprach von Embolien. Dieser Auffassung traten dann Lemke, der „auf eine Mitbeteiligung der Hirnarterien an dem Krankheitsbild der Endokarditis“ schließt, und vor allem Dietrich und Siegmund entgegen. Auch Kimmelstiehl kam zu dem Ergebnis, daß „Störungen von seiten des Zentralnervensystems bei Endokarditis lenta nicht nur auf Aneurysmen und Embolien der großen Gefäße zurückzuführen sind, sondern sehr wohl einen multiplen entzündlichen Prozeß zum Grund haben können“! Dieser „multiple entzündliche Prozeß“ wird von Siegmund unter den

„Bildern der endothelialen Reizung und ihren Folgen" zusammengefaßt.

In unseren beiden Fällen fehlten nach Angaben der Klinik, in der beide Kranke bis zu ihrem Tode in Behandlung waren, Zeichen einer Miterkrankung des Zentralnervensystems. Die Untersuchungen Siegmunds, wie auch die Befunde Kimmelstiehls ließen jedoch trotzdem Veränderungen an den Hirngefäßen erwarten. Immerhin war aber der histologische Befund einigermaßen überraschend; denn in jedem Gesichtsfeld waren Veränderungen zu finden!

Da die zahlreichen hyalinen Thromben in der Rinde und vor allem in den Stammganglien zu keinen feststellbaren Ausfällen geführt haben, können sie intra vitam nicht die festen Gefäßverschlüsse gewesen sein, als welche sie im histologischen Bild erscheinen. Die gelegentlich zu findenden Organisationsvorgänge in einzelnen hyalinen Pfröpfen beweisen aber, daß diese noch während des Lebens gebildet worden sein müssen. Wahrscheinlich bestehen Zusammenhänge zwischen den Siegmundschen Fibrinknötchen, den von Dietrich und Schröder beschriebenen Schlieren und den hyalinen Thromben. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, näher auf ihre Natur einzugehen. Sie sind für uns eben die sicheren Zeichen einer Endothelveränderung im Sinne einer Sensibilisierung. Die besondere Bedeutung der Sensibilisierung für das zahlreiche Auftreten der kapillären Thromben konnte im Tierversuch von Dietrich und Schröder u. a. gezeigt werden und wird auch von Aschoff anerkannt. Ssolojew und Ariel fanden, daß die hyalinen Thromben sehr rasch von Endothel überzogen werden und dann gelegentlich außerhalb des Gefäßes zu liegen scheinen, was unseres Erachtens ebenfalls dafür spricht, daß sie keine festen und vollständigen Gefäßverschlüsse darstellen.

Diese Thromben sind, wie auch die Leukozytenanhäufungen in den Gefäßen und die Rundzellmäntel um zahlreiche Gefäße bei allen Encephalitiden regelmäßig wiederkehrende Erscheinungen. Sie stellen in ihrer Gesamtheit das Bild der Entzündung dar. Die Verschiedenheit der Bilder bei den Encephalitiden ist nicht auf die Besonderheit der jeweiligen Schädlichkeit zurückzuführen, sondern beruht auf der Reaktionslage des Körpers. So verschiebt sich mit zunehmender Anpassung die zellige Reaktion in Richtung Segmentkernige — Lymphzyten —

Plasmazellen (Dietrich). Dies wurde auch von Ehrlen im Tierversuch bestätigt. Fand er doch bei Staphylokokkeninjektionen eine starke Leukozytenreaktion, die erst langsam einer herdförmigen Lymphozytenanhäufung Platz machte. Schon bei der zweiten Injektion erfolgte dieser Umschwung wesentlich rascher. Es ist deshalb auch nicht erstaunlich, daß in unseren Fällen im allgemeinen die Rundzellen das Bild beherrschen. Sie liegen als teilweise recht umfangreiche Zellmäntel um die Gefäße beziehungsweise in der Adventitia. Hier stopfen sie den Virchow-Robinschen Raum förmlich aus. Nur an wenigen Stellen überschreiten sie die gliöse Grenzmembran und verlieren sie sich allmählich im nervösen Gewebe, das meist eine mehr oder weniger erhebliche Gliavermehrung zeigt, so daß schwer zu sagen ist, wo die Mesenchymzellen aufhören und wo die Glia anfängt. Es ist das für unsere Fälle auch nicht wichtig, da diese Gliazellen die gleiche Funktion wie die Mesenchymzellen erfüllen. Mit sichtbaren Endothelveränderungen haben diese Rundzellinfiltrate nichts zu tun, da diese häufig fehlen. Sie müssen also entweder ohne Beteiligung der Endothelzellen zustande gekommen sein oder die Endothelien ließen, ohne sichtbare Veränderungen zu zeigen, Stoffe hindurch, die zu diesen Infiltrationen geführt haben. Die erste Entstehungsart ist, wie die Spatzschen Versuche bewiesen, für die Ausbreitung der Meningoencephalitiden von Bedeutung. Die Schädlichkeiten dringen vom Arachnoidealraum über die Virchow-Robinschen Räume ins Gehirn ein. In unseren Fällen, wo die Meningen nicht erkrankt waren, muß an die zweite Möglichkeit gedacht werden. Die Arbeit Siegmunds über die ersten Anfänge der Endokarditis scheint für sie zu sprechen. Fand er doch, daß das Endokardendothel Stoffe hindurchläßt, die dann vom subendothelialen Gewebe resorbiert werden.

Ohne auf diese Entstehungsmöglichkeiten der Rundzellinfiltrate näher einzugehen, können wir doch sagen, daß sie für das Zustandekommen und die Ausbreitung der encephalitischen Herderkrankungen keine wesentliche Bedeutung haben. Während sie fast immer gleichförmig waren und in der Hauptsache eben Ausfüllungen der Virchow-Robinschen Räume darstellten, konnten wir dagegen in zahlreichen Bildern sehen, wie sich aus einfachen Endothelveränderungen schließlich encephalitische Herde, ja selbst kleine Abszesse bilden können.

In vielen Gefäßen wucherten die Endothelzellen so stark, daß sie das ganze Gefäßlumen ausfüllten, so daß das Gefäß nicht selten als einzige Riesenzelle erschien (Abb. 1 und 2). Ebenso vermehrten sich die Adventitiazellen, und schließlich beteiligte sich auch die Glia und bildete einen mehr oder weniger dichten Zellkranz um das betreffende Gefäß. Es entstanden also aus örtlichen Endothelreaktionen im Verlauf der endothelialen, phagozytären Keimabwehr kleine enzephalitische Herde (Abb. 1—3). Aehnliche Herde beziehungsweise Zellknötchen beschreibt Lenz bei der Chorea minor und zwar bei akuten Formen vorwiegend Endothelwucherungen, bei der chronischen hauptsächlich Gefäßwandnekrosen und kleine Rundzellinfiltrate. Nach Dietrich sind sie eben der Ausdruck einer aktiven, phagozytären Endothelarbeit. Sie bilden sich deshalb nur bei sensibilisierten Endothelien, also bei subakuten und chronischen Infektionen.

Klinisch wird immer als besonderes Merkmal der Sepsis lenta angeführt, daß sie nie zu eitrigen Metastasen, beziehungsweise nie zu embolischen Abszessen führe. Daß dies aber nicht für alle Fälle zutrifft, ergaben schon die Untersuchungen Bechers und Stahls. Kimmelstiehl ist bei seinen Untersuchungen aufgefallen, daß er wiederholt zahlreiche, kleine Abszesse im Gehirn fand, während die übrigen Organe frei waren. Auch wir sahen in unseren beiden Fällen zahlreiche mikroskopische Hirnabszesse, daneben aber in beiden Fällen noch einen vereiterten Milzinfarkt. Nach Siegmund verhindert die hohe Resistenz des infizierten Körpers bei Sepsis lenta die Bildung metastatischer Abszesse, da er in der Lage ist, selbst umfangreiche Kokkenabsiedlungen durch allerdings oft recht stürmische Reaktionen „zu sterilisieren" (Siegmund). Wenn es nun im Verlauf der Erkrankung doch zu Abszessen kommt, so muß die Widerstandskraft nachgelassen haben. Während Saxl die Resistenz bei der schleichenden Sepsis als Ausdruck einer bestehenden, streng spezifischen Immunität betrachtet, haben die Untersuchungen Siegmunds und Dietrichs gezeigt, daß sie auch in der unspezifischen Sensibilisierung des aktiven Mesenchyms begründet sein kann. Versagt dieses nun an irgendeiner Stelle, sei es auf Grund zu starker Beanspruchung oder auf Grund ungenügender Leistungsfähigkeit, so entstehen nekrotisierende, exsudative und proliferative Gewebsveränderungen und unter

Umständen auch kleine Abszesse (Dietrich und Siegmund). Die Entstehung eines solchen Abszesses zeigt uns die Abb. 4. Von einer umschriebenen Wandnekrose eines sonst gut erhaltenen Gefäßes sieht man sektorförmig eine ins nervöse Gewebe eindringende Leukozyteninfiltration, die schon zu Gewebseinschmelzungen geführt hat. Geht die Abszedierung weiter, so kommt es zu Bildern wie Abb. 5. Das Gefäß ist bis auf wenige verklumpte Wandkerne zerstört und hyalin thrombosiert. Das nervöse Gewebe ist innerhalb der Infiltration eingeschmolzen. Der Abszeß hat sich darnach nicht im Anschluß an eine septische Embolie des kleinen Gefäßes gebildet, sondern wie Abb. 4 erkennen läßt, entstand er an einer Stelle, wo die endotheliale Abwehr versagt hat und es zu umschriebener Gefäßwandnekrose gekommen ist.

Wie weit die von Groß und Kimmelstiehl beschriebenen Gliaknötchen mit unseren Zellknötchen übereinstimmen, ist schwer zu sagen. Vielleicht sind jene zum Teil die gleichen Gebilde, vielleicht aber auch zum Teil Gliaproliferationen, die einen kleinen embolischen Herd oder Abszeß ausfüllen, eine Erklärung, die allerdings Groß für seine Gliaknötchen ablehnt. Wir kamen bei unseren Fällen zu der Ueberzeugung, daß die Zellknötchen sich aus Endothelreaktionen entwickelt haben. Da Kimmelstiehl die Beziehungen zum Gefäßsystem für seine Gliaknötchen in Frage stellt und Groß wohl ihre Gefäßabhängigkeit betont, aber über die Rolle der Endothelien beziehungsweise des Mesenchyms keine Angaben macht, fehlt eine sichere Vergleichsgrundlage.

Auffällig war in unseren beiden Fällen, daß sichere embolische-mykotische Prozesse nahezu fehlten. Außer dem kleinen Erweichungsherd im zweiten Falle, dessen Ursache nicht einmal sicher festgestellt werden konnte, war nichts zu finden, was für embolische Vorgänge sprechen würde. Wir können also Kimmelstiehl nur beipflichten, wenn er erklärt, daß Encephalitiden im Verlauf der Sepsis lenta häufig und für den klinischen Verlauf unter Umständen von Bedeutung sein können. Erstaunlich ist, daß die immerhin ausgedehnten Veränderungen im Zentralnervensystem in unseren beiden Fällen zu keinen klinischen Symptomen geführt haben. Es muß jedoch daran gedacht werden, daß manche Erscheinungen, wie leichte Benommenheit, dem Fieber oder im zweiten Falle, der Harnver-

giftung und nicht der vielleicht tatsächlich schuldigen Encephalitis zur Last gelegt wurden.

Die an den kleinen Gefäßen und Kapillaren liegenden Pigmentzellen haben ihr Pigment wohl aus phagozytierten roten Blutkörperchen gebildet, denn gegen die Herkunft des Pigments aus gelöstem Blutfarbstoff, der infolge des vermehrten septischen Zerfalls im Blut kreist, spricht das Fehlen von Pigmentablagerungen in anderen Organen. Die Hämosiderineinlagerungen in die Adventitiazellen zeigen somit an, daß es im Verlauf der schleichenden Sepsis immer wieder zu kleinen Blutungen kommt. Ob sie schubweise im Anschluß an eine Kreislaufstörung oder auf Grund einer vorübergehenden, diffusen Kapillarschädigung erfolgen oder ob sie entsprechend den vorgefundenen frischen Blutaustritten immer nur vereinzelt an umschriebener Stelle, das heißt auf Grund einer örtlichen Endothelschwellungen bis zu kleinen Zellknötchen aus Mesenchym an unserem Material nicht entscheiden. Sicher ist nur, daß es nicht zu umfangreicheren Blutungen kam, die über die Adventitia hinaus in nervöse Gewebe eingedrungen sind.

Zusammenfassung.

Wir fanden in unseren beiden Fällen von Sepsis lenta, obwohl sie klinisch keinen Anhaltspunkt für eine Miterkrankung des Zentralnervensystems boten, an den Hirngefäßen zahlreiche Veränderungen im Sinne einer endothelialen Reizung, die entsprechend der örtlich verschiedenen Wechselwirkungen zwischen Bakterien beziehungsweise der von ihnen stammenden Fermente und dem aktiven Mesenchym alle Uebergänge von einfachen Endothelschwellungen bis zu kleinen Zellknötchen aus Mesenchym und Gliazellen und selbst kleinen Abszessen darboten.

Wir konnten damit zeigen, daß sich bei der Sepsis lenta auch das aktive Mesenchym des Gehirns an der Krankheitsabwehr beteiligt und daß es dabei im Verlauf der endothelialen Reaktion zu Herderkrankungen, selbst kleinen Abszessen kommen kann, die sich morphologisch nicht oder nur wenig von embolischen Prozessen unterscheiden.

Literatur.

Aschoff: Lehrbuch der Path. u. path. Anat. Bd. 1. 8. Auflage.

Becher: „Ueber Kriegsendokarditis". Münch. med. Wochenschrift 1921.

Beischer: „Beitrag zur Entstehung der kapillären Fibrinthromben". Ziegl. Beiträge Bd. 94 (1935).

Brinkmann: „Ueber histologische Befunde im Zentralnervensystem bei Endokarditis infektiosa bez. septica mit cerebralen Störungen". Z. Neur. 114 (1928).

Dietrich: „Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren path.-anat. Aeußerungen". Ref. auf dem 37. Kongr. für innere Med. in Wiesbaden 1925.

— —: „Endokarditis und Allgemeininfekt". Münch. med. Wochenschrift 1928.

— —: „Allgemeine Path." III. Auflage (1935).

Dietrich und Schröder: „Abstimmung des Gefäßendothels". Virch. Archiv Bd. 274 (1929).

Ehrich und Wohlrab und Ehrich und Voigt: „Ueber die Reaktionen des Gefäßbindegewebsapparates auf intravenöse Staphylokokkeninjektionen und ihre Bedeutung". 1. u. 2. Mitteilung. Ziegl. Beitr. Bd. 93 (1934).

Flater: „Endokarditis und Gehirn". Kl. Wochenschr. 1924.

Hasenkamp: „Ueber Endokarditis lenta". Dtsche. med. Wochenschr. 1922.

Groß: „Ueber Encephalitis". Virch. Arch. 242.

Geßler: „Ueber Endokarditis lenta". Med. Klinik 1921.

Hubert: „Zur Frage der Zustandsänderung der Streptokokken". Münch. med. Wochenschr. 1925.

Kimmelstiehl: „Viridansenzephalitis bei Sepsis lenta". Ziegl. Beitr. Bd. 79 (1927).

Lemke: „Arterienveränderungen bei Infektionskrankheiten". Virch. Arch. Bd. 243 (1923).

Lenz: „Zur Frage der Rheumatischen Chorea". Wien. Arch. in. Med. Bd. 21 (1931).

Metz: „Die gewerblichen Reaktionserscheinungen an der Gefäßwand bei hyperergischen Zuständen". Ziegl. Beitr. Bd. 88 (1932).

Morawitz: „Klinische Beobachtungen bei Endokardit. lenta". Münch. med. Wochenschrift. 1921.

Oeller: „Ueber die funktionelle Bedeutung der Gefäßendothelien bei akuten Infektionen". Med. Klinik 1923.

— —: „Exp. Studien zur path. Physiologie des Mesenchyms und seiner Stoffwechselleistungen bei Infektionen". Krankheitsforsch. Bd. 1 (1925).

Reichel: „Bakterienzüchtung aus dem Blut bei Endokarditis lenta". Klin. Wochenschr. 1936.

Saxl: „Ueber blande Embolien bei Sepsis lenta". Med. Klinik 1928.

Schottmüller: „Endokarditis lenta". Münch. med. Wochenschr. 1910.

— —: „Ueber das Wesen der Endokarditis". Med. Klinik 1928.

Siegmund: „Untersuchungen über Immunität und Entzündung". Verh. der Deutschen path. Gesellschaft Bd. 19 (1922).
— —: Ueber Gefäßveränderungen bei chronischer Streptokokkensepsis". Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 35 (1924/25).
— —: „Ueber das Schicksal eingeschwemmter Reticuloendothelien (Blut-histiozyten) in den Lungengefäßen". Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1926.
— —: „Zur Pathologie der chronischen Streptokokkensepsis". Münch. med. Wochenschr. 1925.
— —: „Reticuloendothel und aktives Mesenchym". Beih. z. Med. Klinik 1927.
— —: „Untersuchungen zur Path. der Endokarditis bes. der Frühveränderungen". Virch. Arch. Bd. 290 (1932).
Spatz: „Enzephalitis". Bumke, Handbuch Bd. 11.
Spielmayer: „Histopath. des Nervensystems". Bd. 1. Allg. Teil. Verl. Jul. Springer.
— —: „Infekt. und Nervensystem". Z. Neur. 123 (1929).
Ssolowjew und Ariel: „Exp. Untersuchungen über hyperergische Hirnhautentzündung". Virch. Arch. Bd. 295 (1935).
Stahl: „Ueber schleichende Herzentzündung (Endokarditis lenta)". Erg. der inneren Med. Bd. 25 (1924).
Weimann: „Infektion mit Eitererregern". Bumke, Handbuch Bd. 11.

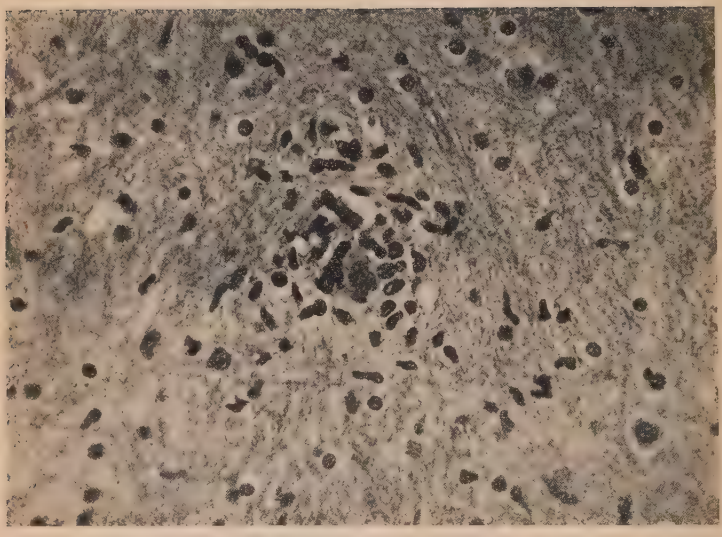

Abbildung 1.

Kleines Gefäß, das durch riesenzellartige Endothelwucherungen verschlossen ist. Vermehrung der Adventitiazellen.

Abbildung 2.

Stark gewucherte Endothelzellen mit zum Teil verklumpten Kernen. Auflockerung des umgebenden Gewebes. Vermehrung der Glia.

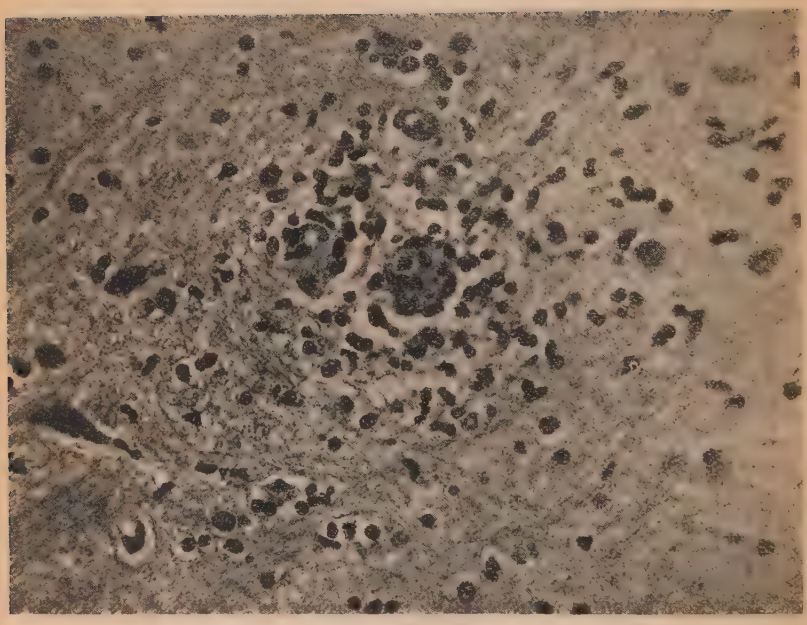

Abbildung 3.

Gefäß, das durch vermehrte Endothelzellen verschlossen ist. Zellige Infiltration der Umgebung, teils aus Adventitialzellen, teils aus Glia bestehend. In der Mitte oben und unten: zugrunde gegangene Ganglienzellen, die von Gliazellen weggeschafft werden.

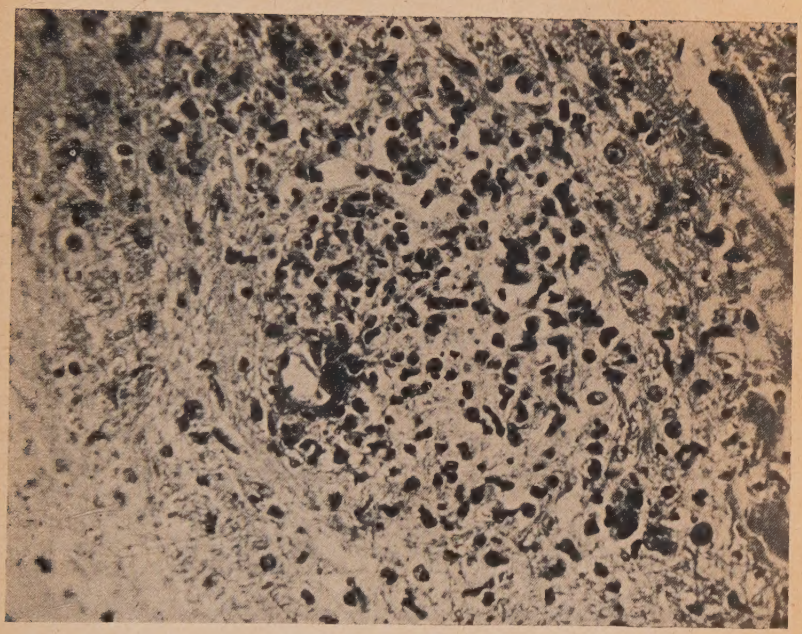

Abbildung 4.

Kleines Gefäß, dessen Wand an einer umschriebenen Stelle zerstört ist. In der nächsten Umgebung mehrere zum Teil verklumpte Wandzellen. Von der Wandnekrose geht sektorförmig eine Leukozyteninfiltration ins Hirngewebe. Beginnende Eischmelzung.

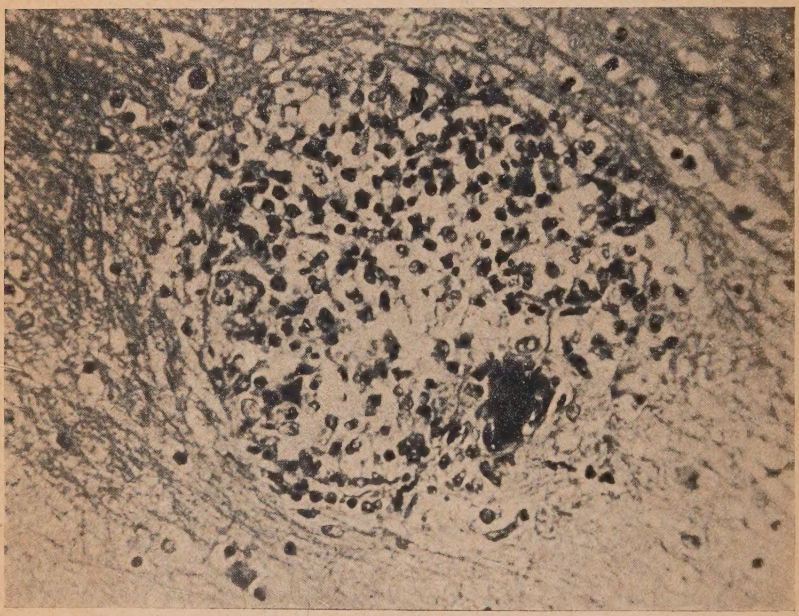

Abbildung 5.

Kleiner runder Abszess von einem hyalin thrombosierten Gefäß ausgehend. Am Gefäß sind noch einige teilweise stark geschrumpfte Wandzellen zu erkennen.

Lebenslauf.

Am 10. Dezember 1911 kam ich in Reutlingen zur Welt. Meine Eltern waren kurz vorher dorthin gezogen, als mein Vater die Leitung der Städtischen Handelsschule übertragen bekam. In Reutlingen besuchte ich die Elementarschule und dann das Realgymnasium. Im Frühjahr 1930 machte ich die Reifeprüfung. Meine fünf vorklinischen Semester verbrachte ich in Tübingen. Nach dem Physikum ging ich zwei Semester nach München und beendete dann in Tübingen Ende November 1935 mein Studium. Medizinalpraktikant war ich sechs Monate an der Nervenklinik Tübingen (Dir. Prof. Dr. Hoffmann), drei Monate am Pathologischen Institut (Dir. Prof. Dr. Dietrich) und vier Monate an der Kinderklinik Tübingen (Dir. Prof. Dr. Birk).